

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-53416

(43)公開日 平成8年(1996)2月27日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/74				
// A 6 1 K 31/445	AAE			
	AAK			
	AEN			

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 17 頁)

(21)出願番号 特願平6-187391

(22)出願日 平成6年(1994)8月9日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 藤井 光夫

茨城県筑波郡伊奈町勘兵衛新田33-58

(72)発明者 林辺 敏

東京都足立区中川4-43-25 リムジェール・ピエス201

(72)発明者 塚本 紳一

茨城県つくば市小野川4-14

(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

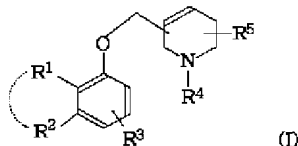
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロピリジン誘導体

(57)【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線 : R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> 及び隣接する炭素原子は一体となって4乃至8員炭化水素環を形成することができる。

R<sup>3</sup> : 水素原子, ハロゲン原子又は低級アルキル基

R<sup>4</sup> : 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

R<sup>5</sup> : 水素原子又はアルキル基) で示されるテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩。

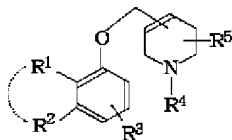
【効果】 抗うつ活性ならびに抗不安活性を有し, うつ症等の治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線: R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> 及び隣接する炭素原子は一体となって 4 乃至 8 員炭化水素環を形成することができる。

R<sup>3</sup>: 水素原子, ハロゲン原子又は低級アルキル基

R<sup>4</sup>: 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

R<sup>5</sup>: 水素原子又は低級アルキル基) で示されるテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗うつ活性ならびに抗不安活性を有するテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、抗うつ作用にセロトニン (5-HT) が関与していることが報告され [新脳のレセプター, 小川紀雄編著, 世界保健通信社 (1991 等)], 5-HT 再取り込み阻害または 5-HT 受容体との作用についての研究がなされている。抗うつ剤としてアミトリプチリン等の三環系化合物が広く臨床に使用されている。しかし、アミトリプチリンも 5-HT 再取り込み阻害または 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有するものの、5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用以外にノルアドレナリン再取り込み阻害作用及び抗コリン作用を有し、非選択的作用も示すため、口渇または尿閉等の副作用を引き起こす原因になっていると考えられている。

【0003】 従って、選択的に 5-HT の再取り込み阻害または選択的に 5-HT<sub>2</sub> 受容体に作用するものは、副作用の少ない薬剤であることが示唆される。選択的に 5-HT 再取り込み阻害をする薬剤として例えばフルオキセチンが臨床に用いられているが、その治療過程において不安惹起や不眠等の作用を有することが報告されている (Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Oradell, NJ (1990))。

また、選択的な 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する薬剤として、例えばミアンセリンは抗うつ薬として知られている。一方、種々の研究の結果、選択的に 5-HT 再取り込み阻害作用かつ選択的に 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を併用する化合物が抗うつ剤として望ましいと期待されている [Cell, Biology to Pharmacology and Therapeutics., 488-504 (1990), Psychopathology, 22[suppl 1] 2

2

2-36 (1989), J. Clin. Psychiatry, 52, 34-38 (1991), Psychopharmacol. Bull., 26, 168-171 (1990), Br. J. Pharmacol., 100, 793-799 (1990)]。

この選択的 5-HT 再取り込み阻害作用かつ 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用の両作用を有する薬剤はほとんど知られておらず、そのうちトラゾドンが併有するとされている。しかしながら、その 5-HT 再取り込み阻害作用は非常に弱く、両作用を有する薬剤とは言えずその抗うつ作用および抗不安作用は 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に基づくものであるとの報告があり [Marek G. J. et al., Psychopharmacology, 109, 2-11 (1992)]。また、トラゾドンは上記両作用を示す他に α<sub>1</sub> 受容体親和性を有するためこれに基づく副作用が生じることが報告されている。

【0004】

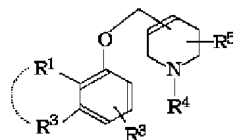
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、従来の化合物とは、化学構造を全く異にし、選択的 5-HT 再取り込み阻害作用を有し、かつ 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する医薬殊に抗うつ及び抗不安作用に有用な、副作用の少ない薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は一般式 (I)

【0006】

【化 2】



(I)

(式中の記号は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及び隣接する炭素原子は一体となって 4 乃至 8 員炭化水素環を形成することができる。

R<sup>3</sup>: 水素原子, ハロゲン原子又は低級アルキル基

R<sup>4</sup>: 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

R<sup>5</sup>: 水素原子又は低級アルキル基) で示されるテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩である。

【0007】 以下、本発明化合物 (I) につき、詳述する。本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、

「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル

3

基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。好ましくは, 炭素数1乃至3個の低級アルキル基であり, メチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基等である。点線は, 上記本発明化合物(I)中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及び隣接する炭素原子と一体となって4乃至8員飽和炭化水素環を形成することを意味する。すなわち, 本発明化合物(I)は, ピシクロ[4, 2, 0]オクター1, 3, 5-トリエン, インダン, 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン, テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン, 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテンの構造を有する。「ハロゲン原子」としては, フッ素原子, 塩素原子, 臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ, 好ましくはフッ素原子である。「アラルキル基」としては, 前記低級アルキル基の任意の炭素原子にフェニル基, トリル基, ナフチル基等の炭\*

4

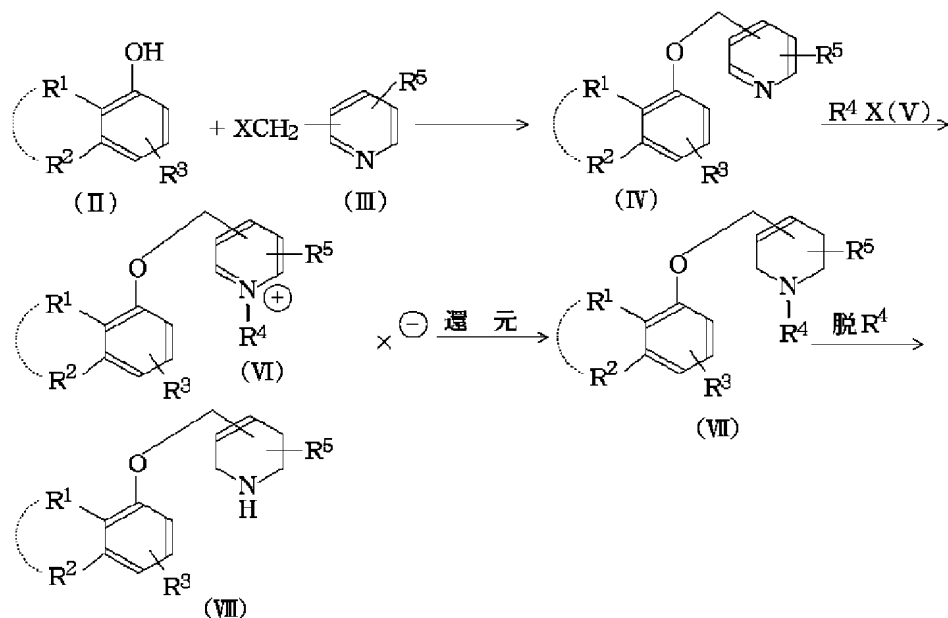
\*素環アリール基が置換した基を意味し, 具体的にはベンジル基, フェネチル基, トリルメチル基, トリチル基等が挙げられる。

【0008】本発明化合物(I)は酸と塩を形成する場合がある。酸との塩としては塩酸, 臭化水素酸, ヨウ素水素酸, 硫酸, 硝酸, リン酸との鉱酸や, ギ酸, 酢酸, プロピオン酸, シュウ酸, マロン酸, コハク酸, フマル酸, マレイン酸, 乳酸リンゴ酸, クエン酸, 酒石酸, D-ジベンゾイル酒石酸, 炭酸, ピクリン酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸, グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができるが, 特に好ましくは塩酸塩及びフマル酸塩である。本発明化合物は, 置換基の種類によっては不斉炭素原子を有し, これに基づく光学異性体が存在する。本発明は, これらの異性体の分離されたものあるいは混合物も包含する。さらに, 本発明化合物は水和物及び溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

## 第1製法

【0009】

【化3】



(式中, Xはハロゲン原子, メシルオキシ基, トシルオキシ基を意味する。以下同様)

本製造法は, フェノール化合物(II)とピリジン化合物(III)を反応させ(第一工程), 得られたピリジン化合物(IV)をアルキル化反応させてピリジニウム塩(VI)を得(第二工程), 次にピリジニウム塩(VI)を還元反応に付すことにより(第三工程), 本発明化合物(VII)を得るものである。さらに, 所望によりR<sup>4</sup>を除去することにより本発明化合物(VIII)を得るものである。

第一工程: (A法)本工程はフェノール化合物(II)と

その反応対応量のピリジン化合物(III)とを塩基(例えば水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム, 水素化ナトリウム, 水素化カリウム, 水素化リチウム, 炭酸カリウム, n-ブチルリチウム, tert-ブトキシカリウム等)存在下, 氷冷下乃至加温下不活性溶媒(例えばDM SO, ジメチルホルムアミド(DMF), エーテル, テトラヒドロフラン(THF), 塩化メチレン, クロロホルム等)中攪拌しながら行われる。あるいは, フェノール化合物(II)を予めナトリウム塩又はカリウム塩とした後, 反応対応量のピリジン化合物(III)を用い, A法と同様に行うことができる。

5

第二工程：本工程は常法のアルキル化反応である。ピリジン化合物（IV）とその反応対応量のアルキル化剤（V）（例えばハロゲン低級アルキル、メシルオキシ低級アルキル又はトシルオキシ低級アルキル等）とを不活性溶媒（例えばアセトン、アセトニトリル、THF、エーテル、DMF等）中室温乃至加温（又は加熱環流）下行われる。

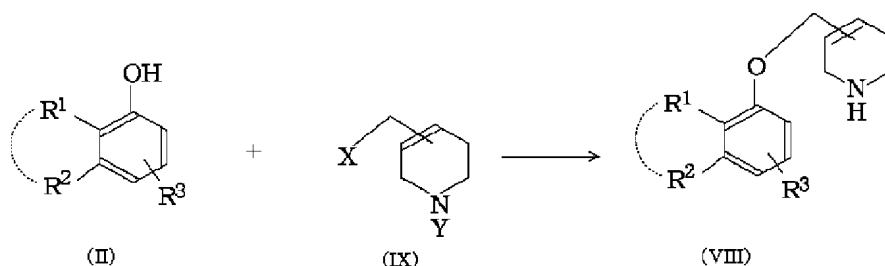
第三工程：本工程は常法の還元反応であるため、代表的な接触還元法を詳述する。ピリジニウム塩（VI）を不活性溶媒（メタノール、エタノール、THF、エーテル又はジオキサン等）中、金属水素化物（例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等）存在下室温下で行われる。

10 第2製法

【0010】

【化4】

\*



（式中、Yはアミノ基の保護基を意味する。以下同様。）

アミノ基の保護基としては通常用いられる保護基であり、例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリチル基、ベンズヒドリル基、p-メトキシベンジル基又はtert-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリチル基である。上記反応は、反応対応量のテトラヒドロピリジン化合物（IX）と、フェノール化合物（II）とを塩基の存在下不活性溶媒中攪拌しながら室温下乃至加温下で行うか、あるいは化合物（II）をあらかじめナトリウム塩又はカリウム塩とした後、化合物（IX）と不活性溶媒中室温下乃至加温下で行い（第1工程）、常法の脱保護反応、例えば接触還元、液相還元のような還元反応もしくは酸で処理することによって本発明化合物（VIII）を得ることができる（第2工程）。第1工程での不活性溶媒と※

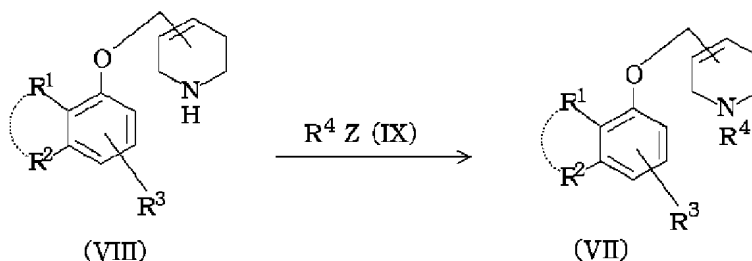
30

※としては、ベンゼン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド（以下DMFと称す）、ジメチルスルホキシド（以下DMSOと称す）、エーテル、水、メタノール又はエタノール等が挙げられる。上記第1工程における塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ブチルリチウム、ポタシウムtert-ブトキシド等が挙げられる。また上記第2工程における酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等が用いられる。この脱保護反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の不活性溶媒中あるいは水中で、室温下乃至加温下（還流下）で行われる。

第3製法

【0011】

【化5】



（式中、Zは、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基又は硫酸アルキル基を示す。）

上記、アリールスルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基

50

等を、低級アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基又はプロピルスルホニルオキシ基等を、硫酸アルキル基としては、硫酸メチル基、硫酸エチル基又は硫酸プロピル基等を挙げることができる。本発明化合物は、常法のN-

アルキル化反応により得られる。本N-アルキル化反応は、未置換テトラヒドロピリジン化合物(VIII)とその反応対応量のアルキル化剤(X)とをアセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(以下THFと称す)、エーテル又はDMF等の不活性溶媒中炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基存在下室温下乃至加温(又は加熱還流)下行われる。

(別法)また、本N-アルキル化反応の別法として以下の方法が挙げられる。本反応は未置換テトラヒドロピリジン化合物(VIII)及びその反応対応量の低級アルキルアルデヒド並びに水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下メタノール、エタノール、THF、ジオキサン等の不活性溶媒中室温下乃至加温下撈拌しながら行われる。上記反応を行う場合、塩酸、酢酸又はギ酸等を添加し、酸性条件下で行うことが好適である。

#### (2)還元反応によるアルキル化

本反応は、常法により化合物(VIII)とその反応対応量の酸ハライド(例えばアセチルクロライド、プロピオニルクロライド)と氷冷乃至室温下不活性溶媒中撈拌しながら反応させアミド化合物とした後、金属水素化(水素化リチウムアルミニウム等)の存在下還元反応させて行われる。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

#### 【0012】

【発明の効果】本発明化合物は、極めて選択的に5-HTの再取り込みを阻害し、かつ選択的に5-HT<sub>2</sub>受容体に対しても拮抗作用を有することから、うつ状態、不安状態、不安神経症、心身症、自律神経失調症あるいは不定愁訴に対する副作用の少ない治療剤として、また脳血管障害やアルツハイマー病における周辺症状、すなわち自発性低下、抑うつ気分、不安・焦燥感、幻覚・妄想、心気症状、睡眠障害等の治療剤として有用である。また本発明化合物は、血液粘度改善作用、抗低酸素作用、抗酸化作用を有し、脳循環・代謝改善薬、脳機能改善薬としても有用であり、鎮痛剤としても有用である。さらに、本発明化合物は、脳機能障害やアルツハイマー病における痴呆症の改善のためにも用いることができる。以下、本発明化合物の効果を示した5-HT再取り込み阻害試験及び5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗試験について詳述する。

#### 【0013】1) 5-HT再取り込み阻害試験

##### in vitro 試験

5-HT再取り込み阻害活性は、試験化合物が5-HT再取り込み部位への<sup>3</sup>H-シタロプラムの結合をいかに抑制するかで試験した。D'amato RJらがJ. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 364(1987)に記載した方法を

用いた。約1.0 nMの<sup>3</sup>H-シタロプラムとラット大脳皮質膜標本(約0.4 mg蛋白質量)および試験化合物を含有した0.5 mlの緩衝液を25℃で60分間反応させた。その後、吸引濾過法によって結合標識リガンドと遊離標識リガンドを分離した。5-HT再取り込み部位への特異的結合量は、全結合から過剰量の非標識フルオキセチン(10 μM)を加えて求めた非特異的結合量を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物のIC<sub>50</sub>(特異的結合量を50%減少させる濃度)を算出し、解離定数(K<sub>i</sub>値)に変換して行った。

##### in vivo 試験

5-HTの前駆物質である1-5-ハイドロキシトリプトファンの作用増強を用いて試験した(Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 311:185-192, 1980)。体重30~40 gの雄性ICRマウスを用いた。試験薬物を腹腔内投与し、30分後に1-5-ハイドロキシトリプトファン90 mg/kgを静脈内投与し、5分後から5分間観察した。観察項目は振戦、首振り行動、後肢外転の3項目とした。試験薬物の評価は、各行動の発現に要するED<sub>50</sub>値を用いて行った。

【0014】2) 5-HT再取り込み阻害選択性試験  
試験化合物がシナプトソームにおいて、<sup>3</sup>H-5-HT、<sup>3</sup>H-ノルアドレナリンおよび<sup>3</sup>H-ドパミンの取り込みをいかに抑制するかで試験した。原田と前野がBlochem. Pharmacol., 28, 2645(1979)に記載した方法を用いた。ウィスター系雄性ラットを断頭し、大脳皮質及び線条体を取り出し、5-HTおよびノルアドレナリン取り込みには大脳皮質、ドパミン取り込みには線条体のシナプトソーム画分を調整した。各シナプトソームを37℃3分間インキュベーションし、<sup>3</sup>H-5-HT、<sup>3</sup>H-ノルアドレナリン及び<sup>3</sup>H-ドパミン(10<sup>-7</sup> M)をそれぞれ加え、さらに2分間インキュベーションした後、氷冷(0℃)し、反応を停止した。その後ワットマンCF/Bグラスフィルターを用いて濾過し、フィルター上に残った放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。非特異的活性は試験薬物を加えず0℃でインキュベーションした物を使用した。各試験化合物の評価はIC<sub>50</sub>(各放射性リガンドの取り込み量を50%減少させる濃度)を算出して行った。

#### 【0015】3) 5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用試験 (in vitro 試験)

試験化合物が<sup>3</sup>H-ケタンセリンの結合をいかに抑制するかで試験した。Leysen JEらがMol. Pharmacol., 21, 301(1982)に記載した方法を用いた。約1.0 nMの<sup>3</sup>H-ケタンセリンとラット大脳皮質膜標本(約0.2 mg蛋白質量)及び試験化合物を含有した全量0.5 mlの緩衝液を25℃で30分間反応させた。その後、吸引濾過法によって結合標識リガンドを分離した。5-HT<sub>2</sub>受容体への特異的結合量は、全結合量か

ら過剰量の非標識メテルゴリン ( $10 \mu\text{M}$ ) を加えて求めた非特異的結合を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物の  $\text{IC}_{50}$  値で (特異的結合量を  $50\%$  減少させる濃度) を算出し、解離定数 ( $K_i$  値) に変換して行った。

【0016】 (試験結果) 上記試験より、本発明化合物\*

\*は5-HT再取り込み阻害作用 (in vitro 及びin vivo) 及び5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用 (in vitro) を併有しつつ両作用とも優れた効果を示した。また、選択的5-HT再取り込み阻害活性も示した。

【0017】

【表1】

試験化合物	5-HT再取り込み 阻害作用 ( $K_i$ 値)	5-HT <sub>2</sub> 受容体拮抗作用 ( $K_i$ 値)
実施例19	2.9 nM	76 nM

従って本発明化合物は、非選択的取り込み阻害作用を示す化合物が有する心血管系 (例えば心悸亢進等) への副作用や口渇又は尿閉等の副作用を起こさないことが期待される。本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加物を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いづれでも良く、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり、1日につき1~1000mg、好ましくは10~300mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0018】

※

元素分析値 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOClF}$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79
実験値	64.43	5.39	4.97	12.63	6.66

質量分析値 ( $m/z$ ) : 243 ( $\text{M}^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 2.04-2.12 (2H, m), 2.87-2.92 (4H, m), 5.30 (2H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=8.79$ , 3.91 Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.79$ , 8.79 Hz), 7.96 (1H, dd,  $J=7.81$ , 4.88 Hz), 8.47 (1H, d,  $J=7.81$  Hz), 8.83 (1H, d,  $J=4.88$  Hz), 8.93 (1H, s)

【0020】 (2) 3- [[ (7-フルオロ-4-イン

※【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0019】実施例1

(1) 7-フルオロ-4-インダノール 3.04 g (20 mmol) および3-クロロメチルピリジン・塩酸塩 3.44 g (21 mmol) をジメチルスルホキシド (DMSO) 50 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、これに60%水素化ナトリウム、1.92 g (48 mmol) を加え、攪拌した。このとき、発熱による温度上昇を抑えるため、溶媒が固まらない程度に氷浴で冷却した。室温下1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。次いで残留物を酢酸エチル100 ml に溶解し攪拌中に、4N-塩酸酢酸エチル溶液10 ml を加え、析出物をろ取することにより、3- [[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン・塩酸塩 5.59 g (100%) を無色結晶として得た。

融点159-160℃

ダニル) オキシ] メチル] ピリジン・塩酸塩 1.40 g (5.0 mmol) に10%水酸化ナトリウム水溶液10 ml を加え、塩化メチレンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物をキシレン5 ml に溶解し、臭化ベンジル 1.19 ml (10.0 mmol) を加え、1時間加熱還流した。室温に冷却後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより1-ベンジル-3- [[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジニウムブロミド 2.06 g (100%) を淡褐色結晶として得た。

融点191-192℃

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NOBrFとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	F(%)
理論値	63.78	5.11	3.38	19.29	4.59
実験値	63.70	5.38	3.35	19.02	4.52

質量分析値 (m/z) : 334 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 2.04-2.11 (2H, m), 2.84-2.92 (4H, m), 5.35 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J=8.79, 3.42 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J=8.30, 5.86 Hz), 8.67 (1H, d, J=8.30 Hz), 9.21 (1H, d, J=5.86 Hz), 9.25 (1H, s)

【0021】 (3) 1-ベンジル-3-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジニウムプロミド 1.86 g (4.49 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 203 mg (5.37 mmol) を加え、同温にて、2時間攪拌した。次いで水を加えた後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をイソプロパノール 10 ml, ジイソプロピルエーテル 10 ml の混合溶媒に溶解し、攪拌中に、4N-塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加えた。1時間後、析出物をろ取り、イソプロパノール：ジイソプロピルエーテル=1:1の混合溶媒で洗浄することにより、1-ベン

融点 193-195℃

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NOClFとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	70.67	6.74	3.75	9.48	5.08
実験値	70.54	6.74	3.70	9.58	4.94

質量分析値 (m/z) : 337 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 2.00-2.07 (2H, m), 2.30-2.\*

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NOFCIとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	63.49	6.75	4.94	12.49	6.69
実験値	63.24	6.75	4.94	12.39	6.66

質量分析値 (m/z) : 247 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 2.06 (2H, m), 2.32 (2H, br 50

\* 4.5 (1H, m), 2.48-2.62 (1H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, br), 3.40-3.50 (1H, br), 3.54-3.70 (2H, m), 4.32-4.52 (2H, m), 4.49 (2H, d, J=3.42 Hz), 6.05 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=8.79, 3.91 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.58-7.73 (2H, m), 11-12 (1H, br)

## 【0022】実施例2

1-ベンジル-5-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 374 mg (1.0 mmol) を実施例1の(2)と同様に処理し脱塩した後、得られた油状物をトルエン 5 ml に溶解し、クロロギ酸エチル 956 μl (10.0 mmol) 存在下、4時間加熱還流した。室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。さらに残留物をエタノール：水=5:1の混合溶媒 12 ml に溶解し、これに水酸化カリウム 561 mg (10 mmol) を加え、10時間加熱還流した。室温に冷却後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10:1) で精製し、黄色油状物 168 mg を得た。さらにこれをイソプロパノール：ジイソプロピルエーテル=1:1の混合溶媒 12 ml に溶解後、攪拌中に、4N-塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 200 μl を加えた。1時間後、析出物をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、5-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩 160 mg (56%) を無色結晶として得た。

融点 216-217℃

13

z), 6.90 (1H, dd, J=9.16, 8.54 Hz), 9.27 (2H, br)

## 【0023】実施例3

(1) 3-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン・塩酸塩 (558mg, 1.0 mmol) を実施例1の(2)と同様に処理して脱塩し, 得られた油状物にヨウ化メチル1.12ml (18\*

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NOFIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	49.89	4.45	3.64	4.93
実験値	49.83	4.39	3.64	5.02

質量分析値 (m/z): 258 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.05-2.13 (2H, m), 2.89-2.94 (4H, m), 4.39 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.79, 3.41 Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 8.17 (1H, dd, J=7.82, 5.86 Hz), 8.62 (1H, d, J=7.82 Hz), 8.96 (1H, d, J=5.86 Hz)\*

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOClF・0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	62.64	7.23	4.57	11.56	6.19
実験値	62.63	7.01	4.64	11.96	6.00

質量分析値 (m/z): 261 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.03-2.10 (2H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.81-2.90 (4H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.57-3.67 (1H, m), 3.83 (1H, brd, J=15.6 Hz), 4.50 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.80 (1H, dd, 8.78, 3.91 Hz), 6.90★

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	65.48	7.43	4.49	11.37	6.09
実験値	65.39	7.43	4.51	11.50	5.97

質量分析値 (m/z): 275 (M<sup>+</sup>+1)

赤外線スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1490, 1248

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.29 (3H, t, J=7.5), 2.06 (2H, tt, J=7.0 Hz), 2.33-2.36 (1H, m), 2.50 (1H, br), 2.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.05 (1H, br), 3.18 (2H,

14

\*mmol) を加え, 室温下2時間攪拌した。次いでこれにジエチルエーテルを加え, 析出物をろ取し, さらにジエチルエーテルで洗浄することにより 3-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-メチルピリジニウムヨウジド681mg (88%) を淡黄色結晶として得た。

融点169-170℃

※z), 9.09 (1H, s)

【0024】(2) 3-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-メチルピリジニウム・ヨウジド570mg (1.48mmol) より実施例1-(3)と同様に行い, 5-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩, 231mg (52%) を無色結晶として得た。

融点168-170℃

★(1H, dd, J=8.78, 8.78 Hz), 10.79 (1H, br)

## 【0025】実施例4

3-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン3g, ヨウ化エチル8ml, 水素化ホウ素ナトリウム340mgを用い実施例3と同様の方法で1-エチル-5-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を1.58g得た。

融点201-213℃

t, J=7.5 Hz), 3.44 (1H, br), 3.63 (1H, br), 3.82-3.85 (1H, m), 4.53 (2H, s), 6.03 (2H, br), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 4.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz)

## 【0026】実施例5

3-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン3g, ヨウ化イソプロピル8ml, 水素化ホウ素ナトリウム540mgを用い実施例3と同様の



15

方法で5-[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1-イソプロピル-1,2,3,6-テ\*

元素分析値 ( $C_{20}H_{26}NO_3F \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	68.79	7.56	4.01	5.44
実験値	68.73	7.62	4.09	5.31

質量分析値 ( $m/z$ ): 289 ( $M^+$ )

赤外線スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1496, 1242

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.07 (6H, t,  $J=5.9Hz$ ), 2.05 (2H, tt,  $J=7.0, 7.0Hz$ ), 2.17 (2H, br), 2.67-2.70 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J=7.0Hz$ ), 2.87 (2H, t,  $J=7.0Hz$ ), 2.96 (1H, tt,  $J=5.9, 5.9Hz$ ), 3.20 (2H, br), 4.43 (2H, s), 5.84 (2H, br), 6.52 (1H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=8.5, 4.0Hz$ ), 6.90 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5Hz$ )

#### 【0027】実施例6

(1) 7-フルオロ-4-インダノール1.87g (12.3mmol)と, 3-クロロメチル-2-メチルピリジン・塩酸塩2.19g (12.3mmol)より実施例1-(1)と同様にアルキル化を行い, 3-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-2-メチルピリジン3.00g (95%)を黄色固体として得た。

質量分析値 ( $m/z$ ): 257 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.90-2.34 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.78-3.10 (4H, m), 15.01 (2H, s), 6.63 (1H, dd,  $J=8.01, 4.59Hz$ ), 6.80 (1H, dd,  $J=8.01, 8.01Hz$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=7.11, 4.41Hz$ ), 7.74 (1H, brd, ※

元素分析値 ( $C_{16}H_{21}NOClF \cdot 10.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	63.76	7.16	4.65
実験値	63.81	7.03	4.73

質量分析値 ( $m/z$ ): 261 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.40 (3H, d, 7.32Hz), 2.01-2.10 (2H, m), 2.32 (2H, brs), 2.78-2.92 (4H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.52 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=$

16

\*トラヒドロピリジン・フマル酸塩を1.58g得た。

融点116-119℃

※ $J=7.11Hz$ ), 8.47 (1H, brd,  $J=4.41Hz$ )

【0028】(2) 3-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-2-メチルピリジン3.00g (11.7mmol)より実施例1-(2)と同様に行い, 1-ベンジル-3-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-2-メチルピリジニウムプロミド3.39g (68%)を桃白色結晶として得た。

質量分析値 ( $m/z$ ): 348 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.04-2.10 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.85-2.92 (4H, m), 5.35 (2H, s), 6.02 (2H, s), 6.93-6.98 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.47 (3H, m), 8.11 (1H, dd,  $J=7.93, 5.50Hz$ ), 8.65 (1H, d,  $J=7.93Hz$ ), 9.15 (1H, d,  $J=5.50Hz$ )

【0029】(3) 1-ベンジル-3-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-2-メチルピリジニウムプロミド3.38g (7.90mmol)より, 実施例1-(3)と同様に還元反応を行った後, 塩にすることなく, 次に実施例2と同様に脱ベンジル化反応, 造塩を行い, 5-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-6-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩28mg (1.2%)を淡褐色結晶として得た。

融点219-221℃

8.55, 3.66Hz), 6.91 (1H, dd,  $J=8.55, 8.55Hz$ ), 8.98 (1H, br), 9.32 (1H, br)

#### 【0030】実施例7

(1) 4-フルオロ-2-メチルフェノール1.50g (11.9mmol)より, 実施例1-(1)と同様にアルキル化反応を行い, 3-[[[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]ピリジン2.52g (98%)を橙色油状物として得た。

17

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 2.25 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.74-7.03 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.37, 4.86 Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.37, 1.94, 1.94 Hz), 8.58 (1H, brd, J=4.86 Hz), 8.69 (1H, brs)

【0031】 (2) 3-[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]ピリジン370mg (1.71mmol) より実施例1-(2)と同様に行い1-ベンジ  
 ル-3-[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]ピリジニウムプロミド663mg (100%)を  
 褐色結晶として得た。

質量分析値 (m/z): 308 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.20 (3H, s), 5.34 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.95-7.14 (3H, m), 7.44-7.47 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=7.93, 6.10 Hz), 8.68 (1H, d, J=7.93 Hz), 9.21 (1H, d, J=6.10 Hz), 9.25 (1H, s)

【0032】 (3) 1-ベンジル-3-[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]ピリジニウムプロミド663mg (1.71mmol) より実施例1-(3)と同様に還元反応を行った後、塩にすることなく、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: \*

元素分析値 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	60.58	6.65	5.43	13.76
実験値	60.51	6.67	5.36	13.61

質量分析値 (m/z): 221 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.33 (2H, brs), 3.10-3.19 (2H, m), 3.60 (2H, brs), 4.50 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=8.79 Hz), 9.26 (2H, br)

【0034】実施例9

(1) クロロメチルピリジン4g, 2-エチル-4-フルオロフェノール3.76g, 水素化ナトリウム1.14gを用い実施例1-(1)と同様方法で3-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン・塩酸塩を6.4g得た。

質量分析値 (m/z): 231 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

18

\*酢酸エチル=4:1)で精製し, 1-ベンジル-5-[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン352mg (66%)を淡黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z): 311 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.16 (3H, s), 1.96-2.39 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=5.54 Hz), 3.05 (2H, brd, J=1.98 Hz), 3.63 (2H, s), 4.34 (2H, s), 5.78-5.97 (1H, m), 6.56-6.97 (3H, m), 7.16-7.52 (5H, m)

【0033】実施例8

1-ベンジル-3-[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン200mg (0.643mmol)を1.2-ジクロロエタン3mlに溶解し, これに1-クロロ炭酸エチル208 $\mu$ l (1.93mmol)を加え, 室温下30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後, 残留物をメタノール3mlに溶解し, 30分間加熱還流した。4N-塩酸1.4-ジオキササン溶液500 $\mu$ lを加えた後, 再び溶媒を減圧留去し, 得られた黄色固体をジエチルエーテル洗浄後, イソプロパノールより再結晶することにより, 5-[(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩120mg (72%)を無色結晶として得た。

融点150-151°C

$\delta$ : 1.15 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.34 (2H, s), 6.99-7.02 (3H, m), 8.08 (1H, dd, J=5.5, 8.0 Hz), 8.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.90 (1H, d, J=5.5 Hz), 9.00 (1H, s)

(2) 3-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン5.5g, 臭化ベンジル20ml, 水素化ホウ素ナトリウム1.1gを用い実施例1-(2), (3)と同様な方法で5-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を6.12g得た。

質量分析値 (m/z): 325 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.03 (3H, t, J=8.0 Hz), 2.37 (1H, br), 2.45 (2H, q, J=8.0 Hz)

19

z), 2.58 (1H, br), 3.11 (1H, br), 3.47 (1H, br), 3.55-3.82 (2H, m), 4.31-4.35 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.06 (1H, br), 6.93-7.00 (3H, m), 7.45-7.48 (3H, m), 7.64-7.66 (2H, m)

## 【0035】実施例10

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	61.88	7.05	5.15	13.05	6.99
実験値	61.56	7.04	5.09	12.85	6.65

質量分析値 (m/z): 235 (M<sup>+</sup>)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1504, 1202核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.34 (2H, br), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.13-3.14 (2H, m), 3.62 (2H, br), 4.50 (2H, s), 6.04 (2H, br), 6.96-6.97 (2H, m), 7.02 ※

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOCIF・0.9H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	59.66	7.61	4.64	11.74	6.29
実験値	59.64	7.41	4.66	11.52	6.10

質量分析値 (m/z): 249 (M<sup>+</sup>)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1502, 1204核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.13 (3H, t, J=5.5 Hz), 2.34-2.51 (2H, m), 2.59 (2H, q, J=5.5 Hz), 2.81 (3H, s), 3.12 (1H, br), 3.39 (1H, br), 3.61-3.84 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.04 (1H, br), 6.96-7.02 (3H, m)

## 【0037】実施例12

(1) クロロメチルピリジン5gと2-プロピル-4-フルオロフェノール5.2gを用い実施例1と同様の方法で3-[(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジンを6.2g得た。

質量分析値 (m/z): 245 (M<sup>+</sup>)元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.04	7.41	4.90	12.41	6.65
実験値	62.90	7.33	4.87	12.33	6.10

質量分析値 (m/z): 249 (M<sup>+</sup>)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1504, 1226, 1204核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

\* 3-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン5.4g, クロロ炭酸エチル4.8mlを用い実施例2と同様の方法で5-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩3.58g得た。

\* 融点: 152-154℃

※ (1H, d, J=9.5 Hz)

## 【0036】実施例11

3-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン550mg, ヨウ化メチル3ml, 水素化ホウ素ナトリウム110mg用い実施例3-(1), (2)と同様の方法で5-[(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩450mg得た。

融点: 123-135℃

★核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.59 (2H, dt, J=7.0 Hz, J=7.5 Hz), 2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.33 (2H, s), 6.99-7.09 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=5.5, 8.0 Hz), 8.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.89 (1H, d, J=5.5 Hz)

【0038】(2) 3-[(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン4g, 臭化ベンジル20ml, 水酸化ホウ素ナトリウム370mg, クロロ炭酸エチル3.5mlを用い実施例1-(2), (3), 2と同様の方法で5-[(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を2.51g得た。

★ 融点: 105-109℃

準)

δ: 0.90 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (2H, dt, J=7.0, 7.5 Hz), 2.35 (2H, br), 2.54 (2H, t, J=7.5 Hz)

21

z), 3.13-3.14 (2H, m), 3.61 (2H, br), 4.50 (2H, s), 6.02 (2H, br), 6.96-7.01 (3H, m)

## 【0039】実施例13

3-[ (2-プロピル-4-フルオロフェノキシ) メチル] ピリジン2g, ヨウ化メチル10ml, 水素化ホウ\*

元素分析値 ( $C_{16}H_{23}NOClF \cdot 1.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	59.79	7.96	4.35	11.03	5.91
実験値	59.67	7.85	4.62	11.15	5.67

質量分析値 (m/z) 263 ( $M^+$ )

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1502, 1204

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=5.5Hz$ ), 1.55 (2H, dt,  $J=5.5, 5.5Hz$ ), 2.43 (2H, br), 2.57 (2H, t,  $J=5.5Hz$ ), 2.82 (3H, s), 3.11 (1H, br), 3.41 (1H, br), 3.61 (1H, b ※20

元素分析値 ( $C_{16}H_{18}NO_5F \cdot 0.6H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	57.52	5.79	4.19	5.69
実験値	57.83	5.60	4.17	5.53

質量分析値 (m/z) 207 ( $M^+$ )

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1512, 1208

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.25 (2H, br), 3.04-3.07 (2H, m), 3.54 (2H, br), 4.47 (2H, s), 5.99 (2H, br), 6.44 (2H, s), 6.96-7.00 (2H, m), 7.09-★

元素分析値 ( $C_{17}H_{20}NO_5F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	60.53	5.98	4.15	5.63
実験値	60.22	5.88	4.12	5.90

質量分析値 (m/z) 221 ( $M^+$ )

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1508, 1208

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.22 (2H, br), 2.45 (3H, s), 2.71-2.73 (2H, m), 3.19 (2H, br), 4.37 (2H, s), 5.90 (1H, br), 6.56 (2H, s), 6.94-6.97 (2H, m), 6.98-7.13 (2H, m)

## 【0042】実施例16

(1) クロロメチルピリジン4gと4-インダノール3.6gを用い実施例1-(1)と同様の方法で3-

22

\*素ナトリウム370mg用い実施例3-(1), (2)と同様の方法で5-[ (2-プロピル-4-フルオロフェノキシ) メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を1.8g得た。

融点: 133-136℃

※r), 4.47 (2H, s), 6.04 (H, br), 6.93-7.01 (3H, m)

## 【0040】実施例14

クロロメチルピリジン3gと4-フルオロフェノール2.26g, 臭化ベンジル15ml, 水酸化ホウ素ナトリウム357mg, クロロ炭酸エチル2.25mlを用い実施例1及び2と同様の方法で5-[ (4-フルオロフェノキシ) メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・フマル酸塩を1.12g得た。

融点: 130-131℃

★7.13 (2H, m)

## 【0041】実施例15

3-[ (4-フルオロフェノキシ) メチル] ピリジン1g, ヨウ化メチル5ml, 水素化ホウ素ナトリウム223mg用い実施例3と同様の方法で5-[ (4-フルオロフェノキシ) メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・フマル酸塩1.07mg得た。

融点: 128-129℃

40 質量分析値 (m/z) 225 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.97-2.05 (2H, m), 2.82-2.89 (4H, m), 5.35 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=5.0Hz$ ), 6.89 (1H, d,  $J=5.5Hz$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=5, 5.5Hz$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=5.5, 8.0Hz$ ), 8.57 (1H, d,  $J=8.0Hz$ ), 8.87 (1H, d,  $J=5.5Hz$ ), 8.97 (1H, s)

23

24

(2) 3-[[ (4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン 3 g, 臭化ベンジル 10 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 604 mg, クロロ炭酸エチル 580  $\mu$  l を用い

実施例 1-(2), (3), 2 と同様の方法で 5-\*

元素分析値 ( $C_{15}H_{20}NOCl \cdot 0.3H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.44	7.66	5.16	13.7
実験値	66.79	7.56	4.98	12.57

質量分析値 ( $m/z$ ) 230 ( $M^+ + 1$ )

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1592, 1268

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.97-2.03 (2H, m), 2.33 (2H, br), 2.79 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.11 (2H, br), 3.69 (2H, br), 4.50 (2H, s), 6.02 (2H, br), 6.76 (1H, \*

元素分析値 ( $C_{16}H_{22}NOCl \cdot 0.45H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.75	8.02	4.86	12.31
実験値	66.76	7.88	4.89	12.64

質量分析値 ( $m/z$ ) 243 ( $M^+$ )

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1590, 1480, 1464, 1266

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.00 (2H, tt,  $J=7.0, 7.0$  Hz), 2.37 (1H, br), 2.51 (1H, br), 2.79-2.87 (4H, m), 3.09 (1H, br), 3.32 (3H, s), 3.39 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.02 (1H, br), 4.52 (2H, s), 6.04 (2H, br), 6.77 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.09 (1H, d★

元素分析値 ( $C_{15}H_{15}NOClF$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79
実験値	64.42	5.33	4.98	12.70	6.69

質量分析値 ( $m/z$ ) 243 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.05-2.17 (2H, m), 2.87-3.00 (4H, m), 5.45 (2H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=8.85, 3.36$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=8.85, 8.85$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 8.89 (2

元素分析値 ( $C_{21}H_{21}NOFBr \cdot 0.5H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)	Br (%)
理論値	62.42	5.24	3.31	4.49	18.88

\* [[ (4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 530 mg 得た。

融点: 213-215 $^{\circ}C$

※d,  $J=5.0$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=5$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=5, 5$  Hz)

【0043】実施例 17

3-[[ (4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン 1.5 g, ヨウ化メチル 5 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 302 mg 用い実施例 3 と同様の方法で 5-[[ (4-インダニル) オキシ] メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 1.02 g 得た。

融点: 159-161 $^{\circ}C$

★d,  $J=8.5, 8.5$  Hz)

【0044】実施例 18

(1) 7-フルオロ-4-インダノール 1.52 g (10.0 mmol) と 4-クロロメチルピリジン・塩酸塩 1.80 g (11.0 mmol) より実施例 1-(1) と同様にアルキル化反応を行い, 4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン 2.45 g (100%) を黄色固体として得た。このうち 106 mg (0.41 mmol) を実施例 1-(1) と同様に塩酸塩とすることにより 4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン・塩酸塩 95 mg を無色結晶として得た。

融点: 194-196 $^{\circ}C$

H, d,  $J=6.10$  Hz)

【0045】(2) 4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジン 2.33 g (9.59 mmol) より実施例 1-(2) と同様に, 1-ベンジル-4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジニウムプロミド 3.99 g (100%) を淡褐色結晶として得た。

融点: 161-163 $^{\circ}C$

25

26

実験値 62.36 4.95 3.46 4.09 19.38

質量分析値 (m/z) 334 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.04-2.16 (2H, m), 2.87-3.00 (4H, m), 5.48 (2H, s), 5.86 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J=8.79, 3.90 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 7.38-7.50 (3H, m), 7.53 (2H, dd, J=7.57, 1.71 Hz), 8.15 (2H, d, 6.35 Hz), 9.17 (2H, d, J=6.35 Hz)

【0046】(3) 1-ベンジル-4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジニウム\*

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	70.67	6.74	3.75	9.48	5.08
実験値	70.65	6.70	3.71	9.33	5.06

質量分析値 (m/z) 337 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.99-2.10 (2H, m), 2.35 (1H, brd, J=17.7 Hz), 2.45-2.60 (1H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.47 (1H, brs), 3.61 (2H, brs), 4.27-4.41 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=8.80, 3.97 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.80, ※

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	63.49	6.75	4.94	12.49	6.69
実験値	63.44	6.64	4.88	12.44	6.64

質量分析値 (m/z) 247 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.99-2.11 (2H, m), 2.33 (2H, brs), 2.78-2.93 (4H, m), 3.18 (2H, t, J=5.80 Hz), 3.58 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=8.54, 3.66 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.54, 8.54 Hz), 9.29 (2H, br) ppm

★

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NOCl<sub>2</sub>・0.1H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	57.98	6.67	4.83	24.45
実験値	57.94	6.67	4.80	24.34

質量分析値 (m/z) 251 (M<sup>+</sup>)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1500, 1254, 1198 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

\*プロミド3.99g (9.64mmol) より実施例1-(3)と同様に還元した後カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより, 1-ベンジル-4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン2.49g (77%) を淡黄色油状物として得た。さらにこの油状物200mgを常法により塩酸塩とすることにより, 1-ベンジル-4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩184mgを無色結晶として得た。

融点: 206-208℃

※8.80 Hz), 7.46 (3H, s), 7.61 (2H, s), 10.87 (1H, br) ppm

【0047】実施例19

1-ベンジル-4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン2.29g (6.80mmol) より実施例2と同様に行い4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩1.26g (65%) を無色結晶として得た。

融点: 207-208℃

★【0048】実施例20

クロロメチルピリジン塩酸塩1.1gと4-クロロ-2-メチルフェノール1g, 水素化ナトリウム600mg, ヨウ化メチル20ml, 水素化ホウ素ナトリウム304mg用い, 実施例1, 3と同様な方法を用い, 5-[[ (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を984mg得た。

融点: 207-209℃

27

28

0.9 (1H, br), 3.40 (1H, br), 3.64 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.52 (2H, s), 6.05 (H, br) 6.98 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J=9.5, 2.5 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.5 Hz)

## 【0049】実施例21

クロロメチルピリジン塩酸塩 1.1 g, 4-ブロモ-2\*

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NOBrClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
理論値	50.55	5.76	4.21	24.02	10.66
実験値	50.29	5.66	4.29	28.82	10.65

質量分析値 (m/z) 295 (M<sup>+</sup>), 297 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1498, 1254

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.17 (3H, s), 2.36 (1H, br), 2.50 (1H, br), 2.82 (3H, s), 3.10 (1H, br), 3.40 (1H, br), 3.64 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.52 (2H, s), 6.05 (1H, br) 6.93 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (1H, dd, J=

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NOCl・0.83H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.72	8.43	4.95	12.54
実験値	63.73	8.19	4.94	12.47

質量分析値 (m/z) 231 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1508, 1256

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (1H, br), 2.50 (1H, br),

\*-メチルフェノール 1.31 g, 水素化ナトリウム 600 mg, ヨウ化メチル 20 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 304 mg 用い, 実施例 1, 3 と同様な方法を用い, 5-[ (4-ブロモ-2-メチルフェノキシ) メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 1.01 g 得た。

融点: 209-211℃

※=8.5, 2.0 Hz), 7.35 (H, d, J=2.0 Hz)

## 【0050】実施例22

クロロメチルピリジン塩酸塩 1.5 g, 2, 4-ジメチルフェノール 1.23 g, 水素化ナトリウム 850 mg, ヨウ化メチル 20 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 416 mg 用い, 実施例 1, 3 と同様な方法を用い, 5-[ (2, 4-ジメチルフェノキシ) メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 1.12 g 得た。

融点: 138-141℃

30

2.81 (3H, s), 3.10 (1H, br), 3.38 (1H, br), 3.64 (1H, br), 3.18 (1H, br), 4.46 (2H, s) 6.03 (1H, br), 6.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.93-6.95 (2H, m)

【0051】

【表2】

実施例	化学構造式	実施例	化学構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

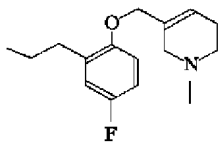
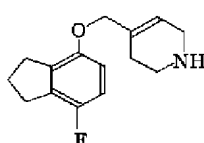
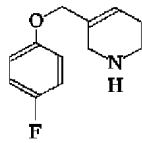
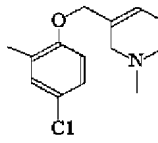
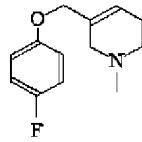
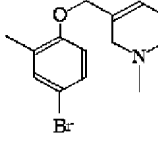
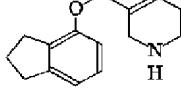
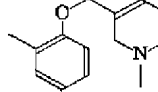
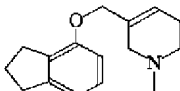
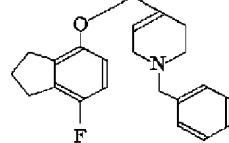
【0052】

【表3】



31

32

実施例	化 学 構 造 式	実施例	化 学 構 造 式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17			
18			

フロントページの続き

(72)発明者 矢次 真一  
茨城県土浦市上高津新町 8-10 サンライ  
ズワカバ302号

(72)発明者 山口 時男  
埼玉県浦和市領家 6-16-3 シティコア  
402号

**TETRAHYDROPYRIDINE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP8053416  
**Publication date:** 1996-02-27  
**Inventor:** FUJII MITSUO; HAYASHIBE SATOSHI;  
TSUKAMOTO SHINICHI; YATSUGI  
SHINICHI; YAMAGUCHI TOKIO  
**Applicant:** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD  
**Classification:**  
**- International:** **C07D211/74; A61K31/445; A61K31/4458;  
A61K31/4462; A61K31/4465; A61P25/20;  
A61P25/24; A61P25/26; A61P43/00;  
A61K31/445; C07D211/00; A61K31/445;  
A61K31/4458; A61K31/4462;  
A61K31/4465; A61P25/00; A61P43/00;  
A61K31/445; (IPC1-7): A61K31/445;  
C07D211/74**  
**- european:**  
**Application number:** JP19940187391 19940809  
**Priority number(s):** JP19940187391 19940809

Report a data error here

**Abstract of JP8053416**

**PURPOSE:** To obtain a new tetrahydropyridine derivative capable of extremely selectively inhibiting re-incorporation of 5-HT and having antagonism also to 5-HT<sub>2</sub> receptor. **CONSTITUTION:** This tetrahydropyridine derivative is expressed by formula VII [R<1> and R<2> are each H or a lower alkyl; dotted line exhibits that R<1>, R<2> and adjacent C together form a 4-8 membered hydrocarbon ring; R<3> is H, a halogen or a lower alkyl; R<4> is H, a lower alkyl or an aralkyl; R<5> is H or a lower alkyl] or its salt, e.g. 1-benzyl-5-[[7-fluoro-4-indanyl)-oxy]methyl]-1,2,3,6- tetrahydropyridine. This compound of formula VII is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (X is a halogen or mesyloxy) to afford a compound of formula IV, reacting the compound of formula IV with a compound of formula V to provide a compound of formula VI and reducing the compound of formula VI. The compound of formula VII is a medicine having antidepressant and anxiolytic action and free from adverse effects.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide